Première Partie: Etude Bibliographique

I-INTRODUCTION:

- Le syndrome de Klinefelter est une dysgénésie gonadique en rapport avec une aberration chromosomique. Son caryotype classique est de type : 47, XXY.
- C'est un hypogonadisme primaire qui n'a suscité que peu d'intérêt en Comparaison avec les autres syndromes génétiques fréquents, et reste actuellement sous diagnostiqué.
- Son diagnostic est posé habituellement à l'âge adulte, à l'occasion d'un bilan de stérilité ou d'une gynécomastie, et confirmé par le caryotype.
- Son traitement se base sur un traitement hormonal substitutif par la Testostérone associé à un soutien psycho-social.
- Dans notre travail, après une revue de la littérature, nous avons étudié 15 cas adressés au Laboratoire de Cytogénétique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, pour suspicion de syndrome de Klinefelter et qui ont été confirmés par la réalisation d'un caryotype.

II- HISTORIQUE :

- C'est en 1942 que "Harry klinefelter" et ses collaborateurs ont rapporté pour la Première fois 9 observations de sujets de sexe masculin, âgés de 17 à 33 ans, présentant une gynécomastie, une stérilité et une azoospermie. Cette entité clinique nouvelle est appelée: syndrome de Klinefelter.
- En 1945 : Heller et Nelson ont rapporté 20 autres nouveaux cas et ont complété la description clinique.
- En 1953 : Barr a découvert un corpuscule chromatinien dans le noyau cellulaire des sujets de sexé féminin, appelé : corpuscule de Barr.
- En 1956 : Bradbury et Barr ont mis en évidence ce corpuscule de Barr chez les sujets porteurs de ce syndrome (4).
- En 1958 : Polani et collaborateurs ont rapporté un daltonisme chez ces sujets et ont suggéré la présence chez eux de deux chromosomes X (7).
- En 1959 : Patricia Jacobs et Strong ont établi le caryotype de ces sujets, et ont démontré qu'il s'agit dans 80% des cas de la formule : 47, XXY. Ils ont rattaché la symptomatologie clinique du syndrome à la présence d'un chromosome X supplémentaire.

III- DEFINITION :

- Le syndrome de klinefelter se définit comme une dysgénésie gonadique en rapport avec une aberration chromosomique.
- Sur le plan clinique, il réalise un tableau polymorphe caractéristique qui associe une grande taille, des signes d'hypoandrisme, une micro-orchidie et une stérilité secondaire à une azoospermie.
- Sur le plan biologique, il se manifeste par un hypogonadisme hypergonadotrophique.
- Et sur le plan génétique, le syndrome de klinefelter se caractérise par un caryotype comportant un nombre important de gonosomes (polygonosomie) avec 2 chromosomes X ou plus et un chromosome Y ou plus. Et à côté de la formule classique 47, XXY majoritaire à 80% des cas, existe d'autres formules telles que les mosaïques ce qui définit ce syndrome comme un ensemble très hétérogène de formules chromosomiques.

IV- EPIDEMIOLOGIE :

- Le syndrome de Klinefelter représente l'aberration chromosomique la plus fréquente dans le sexe masculin.
- Son incidence est de 1 pour 500 naissances masculines (24). Cette incidence est pratiquement identique à celle de la trisomie 21 qui est de 0.2% et est 3 fois supérieur à celle du syndrome de Turner, et elle varie selon les pays, ainsi elle est de :
  - 1 pour 1000 naissances masculines en France. (27)
  - 1 pour 1000 naissances masculines aux Etats Unis. (20)
  - Et 1 pour 600 naissances masculines au Mexique. (1)
  - Alors qu'au Maroc, il n'y a aucune donnée statistique fiable.
- Le syndrome de Klinefelter reste sous diagnostiqué et parfois passe inaperçu et n'est découvert que tardivement à l'occasion d'un bilan de stérilité.
- Sa prévalence varie dans la littérature en fonction des populations concernées : (4)
  - 0,78‰ à 1,1‰ : en milieu militaire chez les jeunes conscrits.
  - 1,2‰ à 2,1‰ : lors d'examens systématiques chez des nouveaux nés.
  - 2.4‰ : en milieu psychiatrique. ainsi une étude cytogénétique chez 257 déficients mentaux des hôpitaux psychiatriques a montré 25 caryotypes pathologiques dont 3 cas de syndrome de Klinefelter. (6)
  - 20% : chez les sujets consultant pour une azoospermie.
- L'âge des parents ne parait pas jouer un rôle dans la détermination de cette anomalie chromosomique, mais l'association à un âge maternel

avancé est très fréquente. (2) de plus, la présence d'une anomalie chromosomique parentale ou l'existence d'une trisomie 21 dans la famille augmente le risque d'avoir un enfant Klinefelterien.

V- ASPECTS CLINIQUES :

Le diagnostic du syndrome de Klinefelter peut se faire dans différentes périodes de la vie :

A- En Anténatal :

- Le diagnostic se fait par : une amniocentèse précoce, une biopsie du trophoblaste ou par la ponction du cordon. (14)
- Il est posé devant : des anomalies chromosomiques parentales, des anomalies découvertes au cours de la grossesse, ou dans le cadre de maladies métaboliques ou enzymatiques.
- L'association à un âge maternel avancé est très fréquente. (2)

B – A la naissance :

- Le diagnostic se fait à l'occasion d'un caryotype demandé :
  - Devant une dysmorphie congénitale: visage carré, une face aplatie, nez retroussé et ensellé, des narines antéversées, un épicanthus, un hypertélorisme,…..
  - Ou devant des malformations congénitales non spécifiques.
- Le syndrome de Klinefelter doit être évoqué devant certaines anomalies des organes génitaux :
  - Un micropénis (taille <3cm).
  - Une cryptorchidie bilatérale chez un nouveau né à terme.
  - Un hypospadias.

- Il faut noter la fréquence élevée d'un poids et d'un périmètre crânien de naissance inférieurs à la normale.

C- A l'enfance :

- Le diagnostic est rarement fait à cette période.
- Mais on peut retrouver :
  - Au niveau des organes génitaux:
    - Un micropénis de 10 à 15 mm. (21)
    - Une ambiguïté avec un hypospadias péno- scrotal évoquant un pseudohermaphrodisme masculin.
    - Une ectopie testiculaire.

    Mais le plus souvent ils sont normaux.
  - Des malformations osseuses : blocs vertébraux, pouces tri-phalangiens.
  - Des malformations dentaires.
  - Un aspect macroskéle avec de longues jambes et une minceur.
  - Un retard staturo-pondéral avec diminution du rapport segment supérieur/segment inférieur.
  - Des manifestations psychiatriques avec troubles du caractère et du comportement.
  - Un retard psychomoteur avec des difficultés scolaires.
  - Des troubles du langage et un retard intellectuel.
  - Rarement une dysmorphie faciale. (22)
- En général, certaines associations doivent faire penser au diagnostic et demander un caryotype. (21) Ce sont :
  - Un retard psychomoteur associé à des anomalies génitales.

- Un retard psychomoteur avec des anomalies osseuses.
- Une dysmorphie, un trouble du langage et une avance staturale.

- Une étude rétrospective (21) réalisée sur 58 cas du syndrome de Klinefelter observés en 10 ans montre que : 23 cas soit 39,6% sont reconnus à l'enfance. Ce travail a donné les résultats suivants.

Signes cliniques	nombre	Pourcentage %
Anomalies des organes génitaux externes avec micropénis	13	56
Ectopie testiculaire	5	21
Ambiguïté avec hypospadias péno-scrotal	4	
Dysmorphie faciale	5	
Trouble du langage	1fois/deux	
Retard psychomoteur	9	39
Malformations osseuses	3	13
Dysmorphie dentaire	1	
Retard mental sévère 49XXXXY	1	
Retard staturo-pondéral	4	

Tableau 1 : Résultats d'une enquête réalisée sur 58 cas de syndrome de Klinefelter reconnus à l'enfance.

- Cette étude montre que les anomalies des organes génitaux externes avec micropénis dominent la symptomatologie et sont présents dans 56% des cas.
- L'ectopie testiculaire et l'ambiguïté avec hypospadias péno-scrotal sont fréquentes.

Ces anomalies peuvent être mises en évidence dés la naissance, d'où l'intérêt d'un examen uro-génital systématique chez tout nouveau né.

- Le retard psychomoteur, la dysmorphie faciale, les malformations osseuses et le retard staturo-pondéral constituent des signes fréquemment retrouvés et sont donc hautement évocateurs du diagnostic de syndrome de klinefelter avant la puberté.

D- A la puberté:

- Chez les sujets Klinefelteriens, on a en général un retard pubertaire qui peut être de 2 à 3 ans dans 50% des cas (4), mais parfois la puberté survient à un âge normal. (25)
- Les testicules : de volume normal au début (3à3,5cm), subissent un arrêt du développement suivi d'une régression de leur volume vers l'âge de 15 à 16 ans et devenant durs et insensibles à l'âge de 18 à 20 ans.
- La verge et le scrotum : se développent normalement avec une taille, une pigmentation et une pilosité normales.
- La gynécomastie :
    - Est un signe fréquent, retrouvé dans 60 à80% des cas.
    - Peut être uni ou bilatérale.
    - Sans hyperpigmentation du mamelon avec exceptionnellement une galactorrhée.
    - Souvent plus tardive vers 16 à 17 ans.
- Devant l'association d’une gynécomastie et d’une atrophie testiculaire le diagnostic de syndrome de Klinefelter doit être évoqué et le caryotype doit être demandé.

E- A l'âge adulte :

A ce stade, le tableau clinique évoque facilement le diagnostic du syndrome de Klinefelter.

1- Le morphotype :

- Le sujet Klinefelterien présente une grande taille, il est longiligne, le plus long de sa famille avec une taille moyenne de 175 cm, supérieure à celle de la population générale. (35)
- Présence d'une macroskélie (taille/distance pubis-sol<2) dans 75% des cas, et d'une allure eunuchoide par élargissement du diamètre bi-trochantérien. (22)
- Certains cas présentent un aspect pseudo-marfanoîde dû au développement exagéré des membres inférieurs et supérieurs. (17)
- Le poids moyen est inférieur à celui de la population générale, et 10% seulement des sujets sont obèses, avec une répartition de type gynoide de la graisse.
- La chevelure est fine, sans golfs frontaux

2- Les Organes génitaux externes :

- L'élément sémiologique le plus important et le plus constant est la micro-orchidie qui est bilatérale. En effet, la palpation des bourses mis en évidence des testicules mous, atrophiques du volume d'un petit pois, indolores à la pression, et de consistance généralement ferme. (17)
- La cryptorchidie uni ou bilatérale n'est pas exceptionnelle et se voit dans 7% des cas. (19)
- Le scrotum est bien plissé et normalement pigmenté.
- La verge est de taille normale, très rarement on a un micropénis ou un hypospadias.
- L'examen des épididymes est normal.

- C'est surtout la présence d'une micro-orchidie associée à une verge de taille normale qui évoque fortement le diagnostic du syndrome de Klinefelter.

3-Les Caractères sexuels secondaires :

- La musculature des sujets Klinefelteriens est très peu développée.
- La pilosité pubienne est normalement fournie, estimée à P4 de la classification de TANNER dans 75% des cas, et est souvent triangulaire, horizontale de type féminin dans 50% des cas. (17)
- La pilosité axillaire est pauvre et clairsemée alors que le thorax est glabre.
- La barbe est faible et 50% des sujets sont imberbes.
- La gynécomastie est présente dans la moitié des cas, elle est souvent bilatérale et asymétrique avec exceptionnellement une galactorrhée.
- Les troubles de la libido sont fréquents, et la vie sexuelle reste souvent en sommeil et est rarement épanouie et harmonieuse.

4- Les Aspects psycho-affectifs :

- La personnalité du Klinefelterien est marquée par une immaturité, une timidité, une apathie, un repli sur soi, des difficultés relationnelles, une ambivalence, parfois une petite délinquance (vols, agressions,..), un manque de confiance en soi, une passivité et une instabilité émotionnelle. (4)
- D'autres troubles de la personnalité (terrain anxio-dépressif, hystérie de conversion, agressivité, difficulté de contrôle des impulsions) existent mais sont moins fréquents.

5- Les Performances intellectuelles :

- Le quotient intellectuel moyen est généralement estimé à 85 environ.
- Il y a cependant des variations allant de la réussite et la brillance universitaire et professionnelle en rapport avec les cas mosaïques, jusqu'à la débilité qui est d'autant plus sévère que le nombre des chromosomes X surnuméraires augmente.
- Le quotient intellectuel performance est supérieur au quotient intellectuel verbal avec présence dans la moitié des cas de troubles du langage.
- Pour la majorité des sujets Klinefelteriens, le niveau intellectuel est à la limite de la normale avec une légère débilité mentale, une lenteur des opérations intellectuelles et difficultés d'apprentissage du langage. Avec un niveau d'étude généralement inférieur à celui des parents et du reste de la fratrie.
- Le diagnostic du syndrome de Klinefelter est évoqué par la présentation clinique et conforté par les examens complémentaires.

VI- EXAMENS COMPLEMENTAIRES:

Sont dominés par l'étude cytogénétique.

A- les dosages hormonaux :

1- Les Hormones Testiculaires :

a- La Testostérone :

- ❖ Sa valeur se situe généralement dans les limites inférieures de la normale au cours du syndrome de Klinefelter. Cependant des valeurs franchement basses ont été retrouvées chez 25% des cas. (19)
- ❖ Les testicules restent par ailleurs partiellement stimulables par les gonadotrophines chorioniques (HCG). (17)

b- La Dihydro-testostérone : (DHT)

- ❖ Sa valeur est diminuée par réduction de l'activité de la 5 alpha-réductase, responsable d'une résistance des tissus cibles à l'hormone mâle. (27)
- ❖ Il y a augmentation du rapport testostérone/DHT.
- ❖ La DHT n'augmente pas après stimulation par les HCG ni par l'administration de la Testostérone.

c- La 17 β œstradiol :

- ❖ Sécrétée directement au niveau des testicules par les cellules de Leydig et Sertoli ou provient principalement de l'aromatisation périphérique des androgènes testiculaires ou surrénaux.
- ❖ Son taux est le plus souvent normal chez le sujet Klinefelterien, parfois élevé mais non corrélé aux signes cliniques.

- ❖ La gynécomastie symptôme fréquent et d'une grande valeur diagnostique au cours du syndrome de klinefelter, est la conséquence du déséquilibre de la balance hormonale œstradiol/testostérone par baisse de la sécrétion de cette dernière.

2- La Prolactine :

Son taux est normal ou modérément élevé à l'état basal avec une réponse excessive à la stimulation par la TRH (Thyronine Releasing Hormone).

3-Les Gonadotrophines Plasmatiques : FSH-LH.

- ❖ Avant la puberté, les sécrétions hormonales ne sont pas modifiées. (29)
- ❖ Au cours de puberté, on assiste à une augmentation importante de la FSH (par altération de la spermatogenèse) supérieure à celle de la LH dont l'augmentation n'est que modérée et variable car la fonction leydigienne reste longtemps conservée.
- ❖ Dans certains cas, le taux des gonadotrophines n'est que discrètement élevé ou même normal ou indétectable et non stimulable par la GnRH (Gonadotrophine Releasing Hormone).
- ❖ La suppression de cette hypersécrétion de FSH et LH nécessite des doses importantes et prolongées de Testostérone.
- ❖ L'hypersécrétion des gonadotrophines plasmatiques associée à un taux de la Testostérone plasmatique dans les limites inférieures de la normale définit l'hypogonadisme hypergonadotrophique.

B- Bilan de la fonction de reproduction :

1- Le spermogramme :

- C'est un examen inutile et même à éviter.
- Retrouve une azoospermie constante, expliquant la stérilité définitive (16).

- Dans de rares cas, on a une spermatogenèse complète avec oligospermie. Ces cas de "Klinefelter fertile" restent toutefois exceptionnels, et se voient presque exclusivement dans les formes mosaïques 46XY/47XXY (17).
- Même si non caractéristiques, une atrophie testiculaire et une azoospermie associées à une élévation des gonadotrophines sont hautement évocatrices du syndrome de Klinefelter (23).

2- <u>La biopsie testiculaire</u> :

- Elle est actuellement sans aucun intérêt diagnostic, donc inutile et même à éviter chez cette population psychologiquement fragile.
- Quand elle est faite, elle montre :
  - Chez l'enfant : une histologie testiculaire pratiquement normale.
  - A la puberté : les lésions constatées sont de deux ordres :
    - ➢ Une atteinte tubulaire :
      - o Avec une scléro-hyalinose des tubes séminifères et épaississement de la membrane basale.
      - o Le contenu des tubes est réduit au seul syncytium de sertoli avec absence de cellules germinales (donc pas de spermatogenèse et donc azoospermie).
      - o Chez le sujet jeune, quelques îlots de spermatogenèse peuvent être observés, mais leur maturation ne dépasse pas le stade de spermatocyte I.
      - o Les cellules de sertoli, initialement présentes vont régresser progressivement pour enfin disparaître.

- Dans les cas de mosaïques, l'atteinte histologique est moins marquée et plus tardive. La fibrose est plus discrète et se développe lentement. 25% des tubes séminifères ont un contenu germinal expliquant les rares cas de spermatogenèse.

➢ Une atteinte interstitielle :

- Marquée par l'hyperplasie leydigienne le plus souvent sous forme d'amas pseudo-adénomateux ou diffus.
- La microscopie électronique met en évidence de nombreuses anomalies cytologiques : anisocaryose, anomalies mitochondriale et du réticulum endoplasmique, rareté ou absence de cristalloïdes de Reinke, d'inclusions lipidiques et de lysosomes.

- Pour la majorité des auteurs, la lésion initiale est l'altération tubulaire et non l'absence de cellules germinales et c'est la scléro-hyalinose progressive et irréversible des tubes qui se développe à partir de la puberté qui entraverait le maintien de la couche germinative déjà fragilisée par l'anomalie chromosomique.
- D'autres auteurs, pensent que l'azoospermie est la conséquence du déficit androgénique local ou de l'hyperstimulation gonadotrope. Ainsi une androgénothérapie instaurée précocement peut freiner l'évolution lésionnelle et sauvegarder pour quelques temps la spermatogenèse.

- D’autres études ont cependant montré que les lésions histologiques apparaissent très tôt dans la vie avant l'âge de 1 an, et procéderaient d'un défaut de maturation ou de migration des cellules germinales.

C- Etude Cytogénétique :

1- La Chromatine Sexuelle ou Corpuscule de Barr : (7)

- Cette chromatine sexuelle a été décrite pour la première fois par "Barr" et "Bradbury" en 1956. il s'agit d'un corpuscule relié à la face interne de l'enveloppe nucléaire et identifiable chez la femme.
- Il existe au maximum, autant de corpuscules par noyau que de chromosomes x moins un dans la constitution du sujet. La chromatine sexuelle est donc en principe négative chez l'homme. (29)
- La chromatine sexuelle est bien visible sur des frottis de peau, des muqueuses : vaginale, urétrale et buccale. Cette dernière représente le siége le plus utilisé pour le prélèvement.

a- La technique:

- ❖ Le prélèvement se fait par grattage de la face interne de la joue à l'aide d'une spatule métallique suivi de l'étalement sur une lame propre des amas cellulaires sous forme d'une couche mince.
- ❖ L'observation du frottis se fait par :
  - ➢ L'examen extemporané : permettant une meilleure observation des anomalies du nombre de chromosomes X.
    - o Solution d'orceine mère : 1g d'orceine dans 45 ml d'acide acétique à faire chauffer à la limite de l'ébullition.
    - o Laisser refroidir, filtrer.

- Conserver à l'obscurité.
- Au moment de l'emploi, diluer à moitié dans l'eau distillée et filtrer.
- Laisser tomber une goutte sur le frottis, recouvrir d'une lamelle et tamponner avec un tissu absorbant afin d'enlever l'excédent de liquide.
- Puis observer directement au microscope.

➢ Après fixation :

Il est toujours recommandé de fixer quelques lames afin de disposer d'un contrôle en cas d'incohérence des résultats lors de l'étude du caryotype :

- Fixer 20minutes dans la solution de Carnoy :

  Alcool éthylique : 6 volumes

  Chloroforme : 3 volumes

  Acide acétique : 1 volume
- Laisser sécher.
- Colorer par un colorant clair: tel que le bleu de toluidine, le bleu de méthylène ou l'orceine.

b- Les Résultats :

❖ La chromatine sexuelle apparaît sous forme d'un corpuscule bleu foncé, accolé à la membrane nucléaire.

❖ On compte en général, sur un total de 200 noyaux, ceux qui sont porteurs d'un ou plusieurs corpuscules.

❖ Généralement, 5à 30% des cellules jugales sont positives pour la chromatine sexuelle.

- ❖ On trouve 15 à 30% de corpuscules de Barr chez une femme normale 46,XX , alors que chez l'homme normal 46,XY on ne trouve pas de corpuscules de Barr.
- ❖ Chez le sujet Klinefelterien, la chromatine sexuelle est positive, ce qui témoigne de la présence d'un chromosome X surnuméraire et par conséquent un caryotype de type 47,XXYou 46,XX.
- ❖ La chromatine sexuelle est un examen d'orientation, simple à réaliser, intéressant dans les études épidémiologiques, et nécessitant un opérateur compétent pour éviter des interprétations erronées.
- ❖ Elle n'a pas de place en présence d'un laboratoire de cytogénétique car ne donne qu'une approximation avec existence de faux négatifs (38%) nécessitant la réalisation d'un caryotype.

2-Le caryotype: (7)

- Il se définit comme l'ensemble des chromosomes classés d'un individu.
- C'est l'examen le plus important et le plus performant pour le diagnostic du syndrome de Klinefelter.
- Etudie les chromosomes humains et recherche les anomalies de leur nombre ou leur structure.
- L'étude du caryotype se fait sur deux types de cellules :
    - ➢ Les cellules à indice mitotique élevé :
        - o les cellules cancéreuses.
        - o les cellules testiculaires.
        - o les cellules de la moelle (en cas d'hémopathie).

- les cellules du trophoblaste (pour le diagnostic anténatal).

➢ Les cellules à indice mitotique bas :

- les lymphocytes sanguins : par facilité de prélèvement et de culture sont les plus utilisés au cours du syndrome de Klinefelter.
- les fibroblastes : (post- mortem)
- les cellules amniotiques: pour le diagnostic anténatal par amniocentèse.

a- La Technique :

❶- Le prélèvement :

- ❖ Chez le nourrisson, on prélève du sang capillaire par un micro-prélèvement.
- ❖ Chez l'adulte, on prélève 2ml du sang veineux mis dans un flacon contenant 100 UI d'héparine.
- ❖ La mise en culture doit se faire au maximum cinq jours après.

❷-La culture :

- ❖ La culture se fait dans des tubes à centrifuger à extrémité conique, fermés hermétiquement et stérilisables, ayant une contenance de 10 ml.
- ❖ Pour chaque tube on ensemence 5à10 gouttes de sang entier dans 6,5 ml de milieu de culture.
- ❖ Le milieu de culture est composé de :

- TC 199	5ml
- Sérum humain AB	1,5ml
- Phyto-hémagglutinine	une goutte

- Héparine.

- Antibiotiques (Pénicilline 1000 000UI et Streptomycine 50mg)

❖ La mise en culture :

Le sang total est ensemencé à raison de 0,6 ml par tube chez l'adulte ou 0,4 ml chez l'enfant. Les tubes sont placés horizontalement à l'étuve à 37 °c, et l'incubation a lieu en règle durant 72 heures.

❸- Le blocage des mitoses :

Après environ 70 heures de culture, les mitoses sont bloquées en métaphase en ajoutant une solution de colchicine à 0,04% à raison de 3 gouttes pour 7 ml de milieu de culture. Les tubes sont replacés en suite à l'étuve à 37°c pendant 2heures.

❹- Le choc hypotonique :

Provoque la lyse cellulaire et permet de récolter les mitoses, pour cela on ajoute une solution hypotonique qui peut être soit du Kcl (Chlorure de Potassium) ou du sérum hypotonique. Cette solution est ajoutée à raison de 8 ml après centrifugation des tubes. En suite les tubes sont placés à l'étuve pendant 8 minutes.

❺- La fixation :

Après centrifugation et rejet du surnageant, les cellules en suspension sont mises dans le liquide de Carnoy pendant 30 minutes à température ambiante.

❻- L'Etalement :

Sur des lames préalablement préparées, on laisse tomber d'une hauteur de 10 à20 cm sur chaque lame, 1ou 2 gouttes de la suspension cellulaire, et puis on laisse sécher les lames à l'air libre sans chauffer.

❼- La dénaturation :

Faite pour une étude fine de chaque chromosome. Grâce à cette technique, chaque chromosome acquiert une identité qui lui est propre. Il existe plusieurs techniques dont la dénaturation thermique qui met en évidence les bandes R.il y a aussi les bandes G,T,C….etc

❽- Coloration au Giemsa :

Les lames sont plongées dans la solution colorante au Giemsa pendant 10 minutes, rincées abondamment à l'eau et puis séchées à l'air chaud ou spontanément.

❾- Microscopie-Photos :

Actuellement, l'observation se fait à l'aide d'un microscope relié à un ordinateur(cytoscan), et il existe des logiciels qui permettent de classer les chromosomes et de reconnaître les anomalies du nombre et de structure sans que l'on soit obligé de passer par les étapes de tirage de photos, de découpage et de classement des chromosomes.

b- Les Résultats : (34)

- Les chromosomes sont classés selon les classifications internationales de Denver, les chromosomes sont classés par ordre de grandeur décroissante, le plus grand portant le numéro 1 et le plus petit le numéro 22. la reconnaissance de chacun d'eux est basée d'une part sur sa longueur relative et d'autre part sur la position de son centromère.
- Les deux chromosomes sexuels conservent leur appellation littérale classique : X et Y. (5)
- Dans le cadre du syndrome de klinefelter, les résultats obtenus sont les suivants :

- Dans 80% des cas, on a un caryotype de klinefelter classique : 47, XXY (il s'agit le plus souvent d'un problème provenant de la mère : disjonction ou cours de la méiose). On peut rencontrer une formule de type 47Xi(Xq)Y iso-chromosome sur le bras long du chromosome X. La présence en excès du bras long de l'x suffit à donner un phénotype Klinefelterien.
- Dans 20% des cas, on observe une formule chromosomique complexe. Il peut s'agir soit :
  - De mosaïques dont les plus fréquentes sont :
    * 47, XXY/ 46, XY.
    * 47, XXY/46, XX. (Signes de féminisation associés)
      Cette mosaïque est très rare et seulement 10 cas ont été décrits dans la littérature. (46)
    * 47, XXY/46, XY/45, X. (signes turnériens associés)
    * 47, XXY/46, XY/46, XX.
    * 48, XXXY/46, XY.

Ces variétés chromosomiques peuvent avoir une expression plus ou moins atténuée.

C'est dans le cas de la mosaïque 47XXY/46XY qu'on a décrit exceptionnellement une spermatogenèse plus ou moins complète, les formes 47,XXY/46,XY peuvent passer inaperçues et n'être découvertes qu'à l'occasion d'un bilan de stérilité.

- D'une formule chromosomique moins typique :

48, XXYY - 48, XXXY - 49, XXXXY- 49, XXXYY.

Dans ces formes, le tableau clinique est plus sévère marqué par une fréquence élevée de malformations et d'une débilité mentale d'autant plus profonde que le nombre des chromosomes x surnuméraires augmente.

- Les Hommes 46, XX : Appelés aussi syndrome de DE LA CHAPELLE.

* Décrit en 1964 par DE LACHAPELLE.

* Ce sont des sujets de phénotype masculin avec un caryotype 46, XX. Ils présentent en fait les mêmes tableaux clinique et paraclinique que le syndrome de Klinefelter. Donc on parle de "proche parent" du syndrome de Klinefelter.

* Sa fréquence : est de 1 cas/10.000 naissances donc 10 à 15 fois plus faible que celle du syndrome de Klinefelter.

*Des techniques cytogénétiques utilisant des sondes ADN-Y-spécifiques ont permis de mettre en évidence le segment TDF(Testis Determining Factor) de masculinisation à l'extrémité du bras court d'un chromosome X d'origine paternelle, mais de très rares cas de mâles XX TDF (-) ont été décrits.

* Chez 80% de ces patients, on a mis en évidence grâce à l'analyse moléculaire chromosomique un gène responsable de la masculinisation dit :SRY (Sex Determining Region Y Chromosome) dont la présence chez ces patients résulte d'un crossing-over inégal lors de la méiose paternelle par transfert d'un fragment porteur du SRY sur le chromosome X. à la fécondation, la fusion des gamètes porteurs l'une du chromosome X paternel SRY (+) et l'autre du chromosome X maternel donnera automatiquement un homme XX SRY (+).

* Dans 20% de cas patients, on n'a pas trouvé ce gène SRY et plusieurs mécanismes ont été évoqués :

①- Translocation réciproque ou non réciproque entre le chromosome x et le chromosome y (en général chez le père du sujet atteint). Avec découverte chez ces sujets, par biologie moléculaire, de séquences d'ADN spécifiques du chromosome Y.

②- Elimination du chromosome Y au cours des premières divisions de l'œuf.

③- mosaïque non détectée : 47, XXY/46, XX.

Avec un nombre important de cellules ayant 46XX. Dans ce cas, il faut refaire le caryotype.

④- Translocation du chromosome Y sur un autosome.

⑤- Mutation d'un gène autosomal normalement contrôlé par la présence du chromosome Y permettant une organogenèse testiculaire même en l'absence de ce dernier.

Photo 1 : Mitose (X100) avec agrandissement photographique

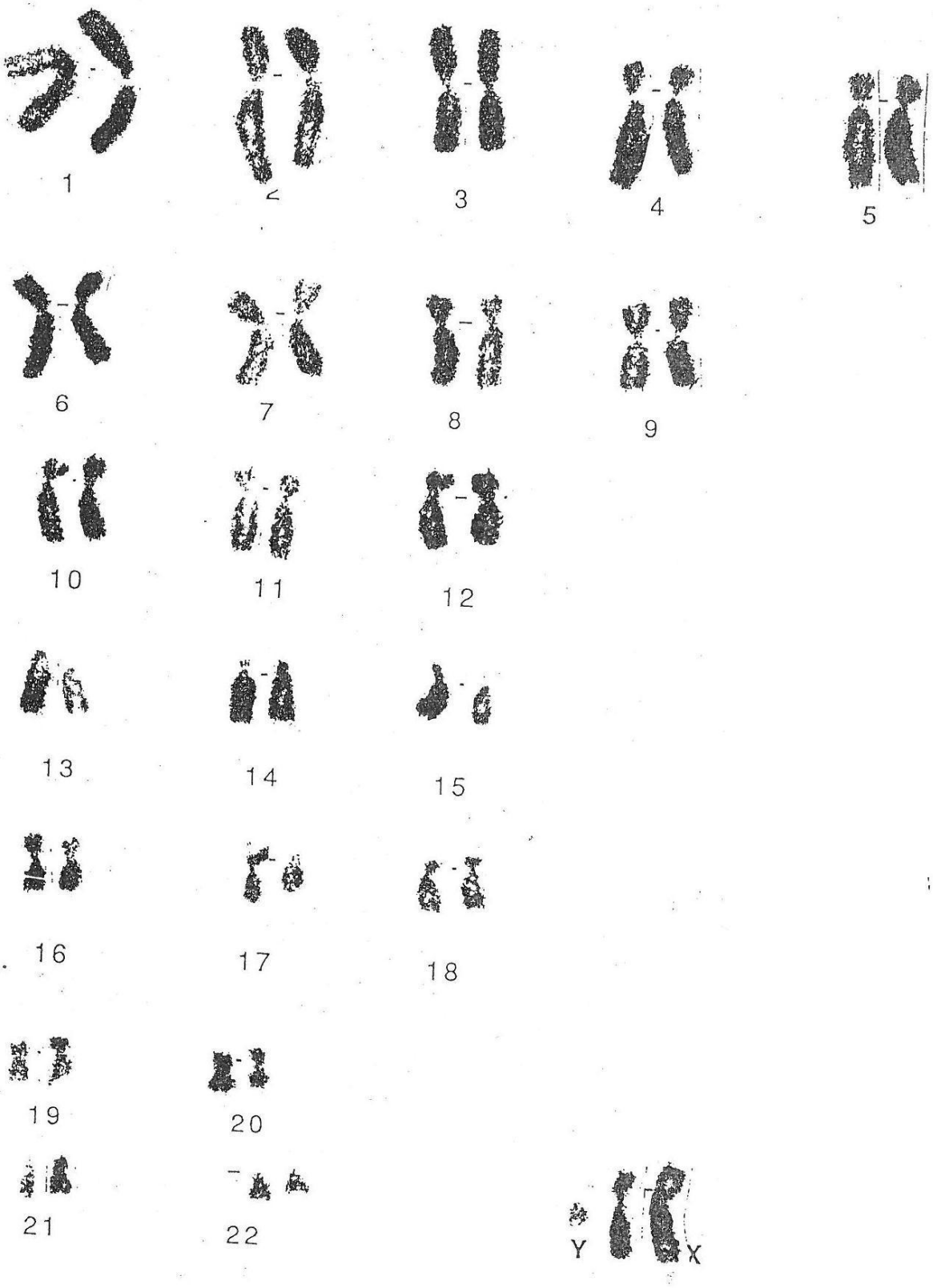
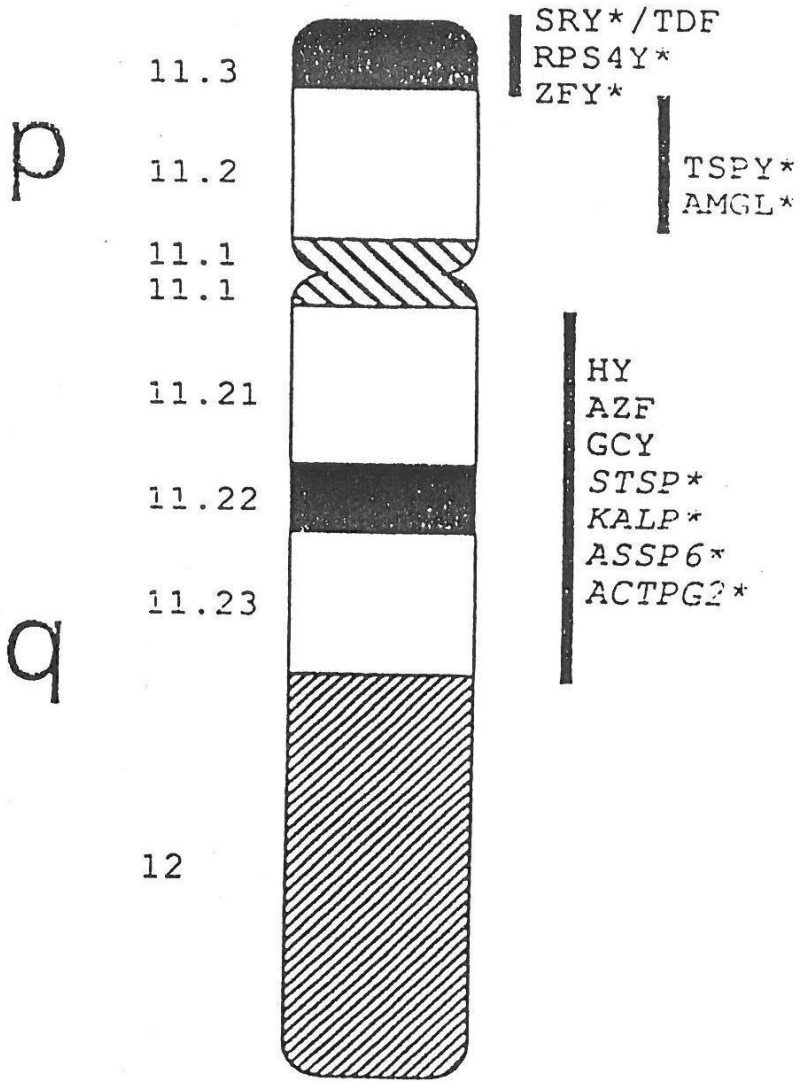


Photo 2 : Exemple du caryotype 47XXY

3- L’Hybridation in situ fluorescente (FISH) et la biologie moléculaire :

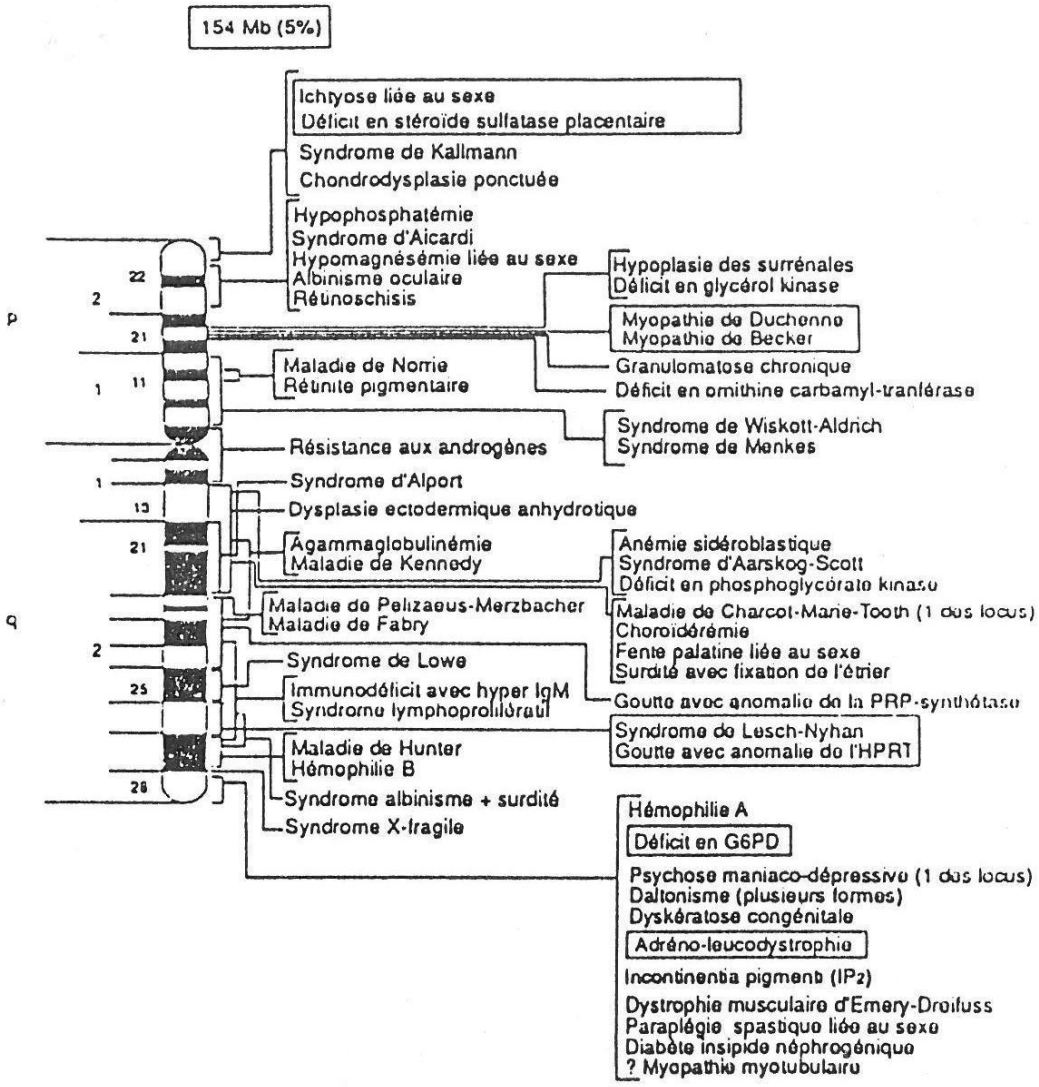
- Ne peuvent remplacer l'étude du caryotype, mais donnent des renseignements complémentaires.
- Permettent grâce aux nouvelles techniques, d'analyser les cellules beaucoup plus rapidement que l'étude du caryotype, et de préciser l'origine maternelle ou paternelle du chromosome X, et la nature exacte du fragment sexuel anormal. de plus, elles mettent en évidence les mosaïques passées inaperçues lors de l'étude du caryotype.
- La biologie moléculaire est d'un grand apport dans le cas des Hommes XX où elle permet la découverte des gènes TDF (Testis Determining Factor) impliqués dans le déterminisme primaire du sexe, en particulier la région codante du chromosome Y appelée : SRY (Sex Determining Region Y Chromosome).

SRY*/TDF: gènes
de la masculinisation.



CARTOGRAPHIE PARTIELLE DU CHROMOSOME Y

CARTOGRAPHIE DU CHROMOSOME X



Locus Morbides du chromosome X

VII- LES FORMES CLINIQUES :

Le syndrome de Klinefelter est cliniquement très variable, ainsi le sujet Klinefelterien peut être strictement normal ou au contraire présente un tableau riche avec parfois des formes inhabituelles et trompeuses qui doivent être reconnues. (15)

1- Les Formes Mineures Normo-Andres :

- Ne comportent que la micro-orchidie.
- Découvertes à l'occasion d'un bilan de stérilité.

2- Les Formes Eunuchoides :

Avec un impuberisme total, un infantilisme génital, et une grande taille le tout évoquant une origine hypothalamo-hypophysaire.

3- Les Formes avec Anosmie :

- L'anosmie est présente dans 10% des cas. (19)
- Si association à un impuberisme on évoque le syndrome de De Morsier-Kallmann.

4- Les Formes avec Hypospadias : (12,28)

- Simulant un syndrome de Reifenstein : dû à une insensibilité partielle aux androgènes.
- Aboutissent dans les cas extrêmes à un tableau de pseudohermaphrodisme mâle identique au "testicule féminisant".

5- Les Formes avec une Obésité majeure :

Rappellent le syndrome adiposo-génital de Babinski-Frohlich.

6- Les Formes Psychiatriques sévères :

Avec oligophrénie ou syndrome psychotique.

VIII- LES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS :

- Se discutent avant la réalisation du caryotype. (18)
- A l'enfance, un examen clinique minutieux permet d'évoquer le diagnostic du syndrome de Klinefelter qui est confirmé par l'étude du caryotype.
- C'est surtout au cours de la puberté et de l'âge adulte que se pose le problème de diagnostic différentiel avec les autres étiologies d'hypogonadisme qui, contrairement au syndrome de Klinefelter, se manifestent par un impubérisme complet sans aucun développement des organes génitaux externes.

A- Pour la forme typique :

Le diagnostic différentiel se pose avec les hypogonadismes d'origine testiculaire qui peuvent être d'origine primitive ou secondaire.

1- Primitifs :

a- L'aplasie germinale de Del Castillo Trabucco de la Balze : (18)

- Se caractérise par une azoospermie isolée sans hypoandrisme.
- L'histologie testiculaire : montre des tubes de diamètre normal, ne contenant que les cellules de Sertoli, sans fibrose avec un tissu Leydigien normal.
- Le caryotype : ne montre aucune anomalie.

b- La dysgénésie gonadique :

Entrant dans le cadre du syndrome de Steinert qui associe en plus de l'hypogonadisme présent dans 80% des cas, une myotonie, une calvitie et une cataracte.

c- Le pseudo-syndrome de Klinefelter :

- Tableaux clinique, biologique et histologique identiques au syndrome de Klinefelter mais avec un caryotype strictement normal qui permet de trancher. (17)
- Correspond le plus souvent aux formes mosaïques passées inaperçues lors de l'examen cytogénétique.
- Sa fréquence a tendance à diminuer parallèlement au développement de la cytogénétique.

2- Secondaires :

Il s'agit d'étiologies de l'atrophie testiculaire acquise:

a – Iatrogènes:

- Post-radique.
- Après chimiothérapie.
- Médicamenteuse.
- Ou post-chirurgicale : cure d'orchidopexie ou d'hernie inguinale au cours de l'enfance.

b- Infectieuse:

Orchite ourlienne, tuberculeuse ou gonococcique.

c- Vasculaire : torsion du testicule.

B- Pour les formes atypiques :

Le diagnostic différentiel est plus difficile et se pose avec :

1-Le syndrome de Reifenstein :

- Dû à une résistance aux androgènes.
- Se manifeste cliniquement par : une gynécomastie, un hypospadias et une atrophie testiculaire, et cela dans un contexte familial.

- Biologiquement : on a une azoospermie avec un taux élevé des hormones gonadotropes.

2-Le syndrome adiposo-génital de Babinski-Frohlich :

Associe de petits testicules avec une obésité.

3-Le syndrome de De Morsier-Kallmann :

- C'est un hypogonadisme hypogonadotrope d'origine hypothalamo-hypophysaire.
- Associe cliniquement, un impubérisme, une anosmie et d'autres anomalies : bec de lièvre, fente palatine, asymétrie faciale, surdité…. (18)
- Biologiquement, on a des taux très bas des hormones gonadotrophines et de la testostérone.

IX- LES COMPLICATIONS ET LES AFFECTIONS ASSOCIEES AU SYNDROME DE KLINEFELTER :

Le syndrome de Klinefelter s'associe à un grand nombre de pathologies conséquence des désordres hormonaux ou de l'anomalie chromosomique et dont la fréquence et le pronostic restent variables.

1- Les malformations congénitales : (4)

Bien que leur fréquence soit faible par rapport aux autres anomalies chromosomiques, elles constituent le motif d'hospitalisation le plus fréquent avant et après confirmation du diagnostic du syndrome de Klinefelter. (3)

a- les cardiopathies congénitales :

- Sont les malformations les plus fréquemment rencontrées.
- Il s'agit de : la sténose pulmonaire, la tétralogie de Fallot, et de la communication inter-auriculaire.

b- les anomalies squelettiques :

Spina bifida, thorax en entonnoir, blocs vertébraux, pieds bots, cyphoscoliose.

c- les anomalies dentaires :

Augmentation de l'épaisseur de l'émail et de la dentine avec fréquence des caries dentaires et de la périodontose.

d- les anomalies urinaires :

Rein en ¨fer à cheval¨, agénésie et polykystose rénales.

2- Les Affections métaboliques et endocriniennes : (4)

Doivent être recherchées systématiquement car marquent souvent l'évolution du syndrome de Klinefelter. (17)

a- le diabète :

- Au cours du syndrome de klinefelter on observe un diabète de type II ainsi qu'une intolérance aux hydrates de carbone. Mais leur fréquence ne fait pas l'unanimité parmi les auteurs, en effet, des études ont montré que le diabète était présent dans 8% des cas et l'intolérance aux hydrates de carbone dans 30% des cas, alors que d'autres études n'ont objectivé que des fréquences nettement inférieures.
- l'hyperinsulinisme est par contre fréquent et répondrait à un mécanisme d'insulino-résistance périphérique.

b- les dysthyroidies :

Une insuffisance thyréotrope pauci-symptomatique ainsi que la diminution de la fixation de l'iode radioactif ont été rapportées au cours du syndrome de Klinefelter.

c- les anomalies hypophysaires :

Il s'agit surtout de l'augmentation du volume de la selle turcique et des anomalies du plancher sellaire, secondaires à l'hyperplasie gonadotrope pouvant orienter à tort vers un adénome hypophysaire (17) et entraîner un traitement inapproprié voire une intervention inutile. (29)

d- l'hyperprolactinémie :

- Secondaire à l'hypogonadisme et à la diminution de la testostéronémie.
- La prolactine de base est élevée, et augmente significativement après injection de thyrolibérine ce qui traduit le caractère fonctionnel de l'hyperprolactinémie.

e- les hyperlipidémies :

Ce sont des hyperlipidémies mixtes et modérées qui ont été décrites, en rapport avec l'hypoandrisme.

3- Les Anomalies neurologiques :

- Les manifestations les plus fréquemment associées au syndrome de Klinefelter sont les crises comitiales
- D'autres affections neurologiques ont été rapportées en association avec le syndrome de Klinefelter, il s'agit de :
  - De deux cas de tumeur germinale intra-spinale avec atrophie cérébrale. Ce diagnostic doit être évoqué devant toute tumeur médullaire survenant chez un patient avec un syndrome de Klinefelter. (31)
  - D'un cas de maladie de Steinert, qui résulte d'une mutation localisée sur le chromosome 19, et associe une myotonie, une amyotrophie distale et une cataracte. C'est une affection très fréquente ce qui laisse beaucoup de doute sur son association au syndrome de Klinefelter.
  - D'un cas du syndrome de Williams qui est une maladie affectant le développement neurologique par atteinte du tissu neurologique de connexion et du système nerveux central. Ce syndrome présente en commun avec le syndrome de Klinefelter, d'être diagnostiqué au cours de la seconde décennie de la vie, et la présence d'une grande taille et d'un retard pubertaire. Mais cette association reste toujours discutée. (26)

4- La Dystrophie musculaire :

Une association du syndrome de Klinefelter avec la myopathie de Duchenne et la dystrophie musculaire de Becker à été rapportée dans la littérature (36). Ces associations restent tout de même exceptionnelles.

5- Les Ulcères des jambes : (8,24)

L'association des ulcères des jambes au syndrome de Klinefelter a été rapportée par de nombreuses études. Ainsi, la fréquence des ulcères des jambes dans la population générale est de 0,5 à 2%, alors qu'elle est de 6 à 13% pour les sujets Klinefelteriens.

Un certain nombre de facteurs ont été avancés pour expliquer l'étiopathogénie.

a- l'insuffisance veineuse :

Représente le facteur le plus mis en cause. Elle peut être :

- Primaire : favorisée par :
  - la morphologie du patient Klinefelterien : avec la grande taille et l'obésité.
  - les anomalies hormonales :
    - l'hyperoestrogénémie : qui entraîne une modification de la paroi veineuse avec comme conséquence une incontinence du système veineux.
    - l'hypoandrisme : qui donne une amyotrophie avec diminution de l'efficacité de la pompe musculo-veineuse du mollet.
- Secondaire à la phlébite ou aux anomalies de l'hémostase :

L'incidence de la maladie thromboembolique est 20 fois plus fréquente chez les sujets Klinefelteriens que dans la population générale.

Les anomalies de l'hémostase primaire et de la fibrinolyse pourraient entraîner des ulcères soit directement par thrombose des micro-vaisseaux cutanés et/ou indirectement par thrombose veineuse.

Les anomalies de l'hémostase rencontrées chez les sujets Klinefelteriens porteurs d'ulcères des jambes ont été rapportées par de nombreux auteurs.

b- le dysfonctionnement artériel :

La dysplasie artérielle réalise chez les patients Klinefelteriens soit une agénésie des artères tibiales antérieures ou pédieuses, soit des dysplasies ectasiantes.

c- les anomalies génétiques du tissu conjonctif : (33)

- Ces anomalies ont été rapportées par certaines études, il s'agit surtout de l'atrophie dermique avec raréfaction du matériel élastique responsable du retard de cicatrisation.
- D'autres études ont mis en évidence des dépôts de complexes immuns circulants et une activation in situ du complément.
- Si l'association des ulcères des jambes au syndrome de Klinefelter ne fait actuellement aucun doute, un certain nombre de facteurs vasculaires, hématologiques, génétiques et endocrino-métaboliques ont été incriminés, mais c'est surtout l'insuffisance veineuse qui est le plus mis en cause.

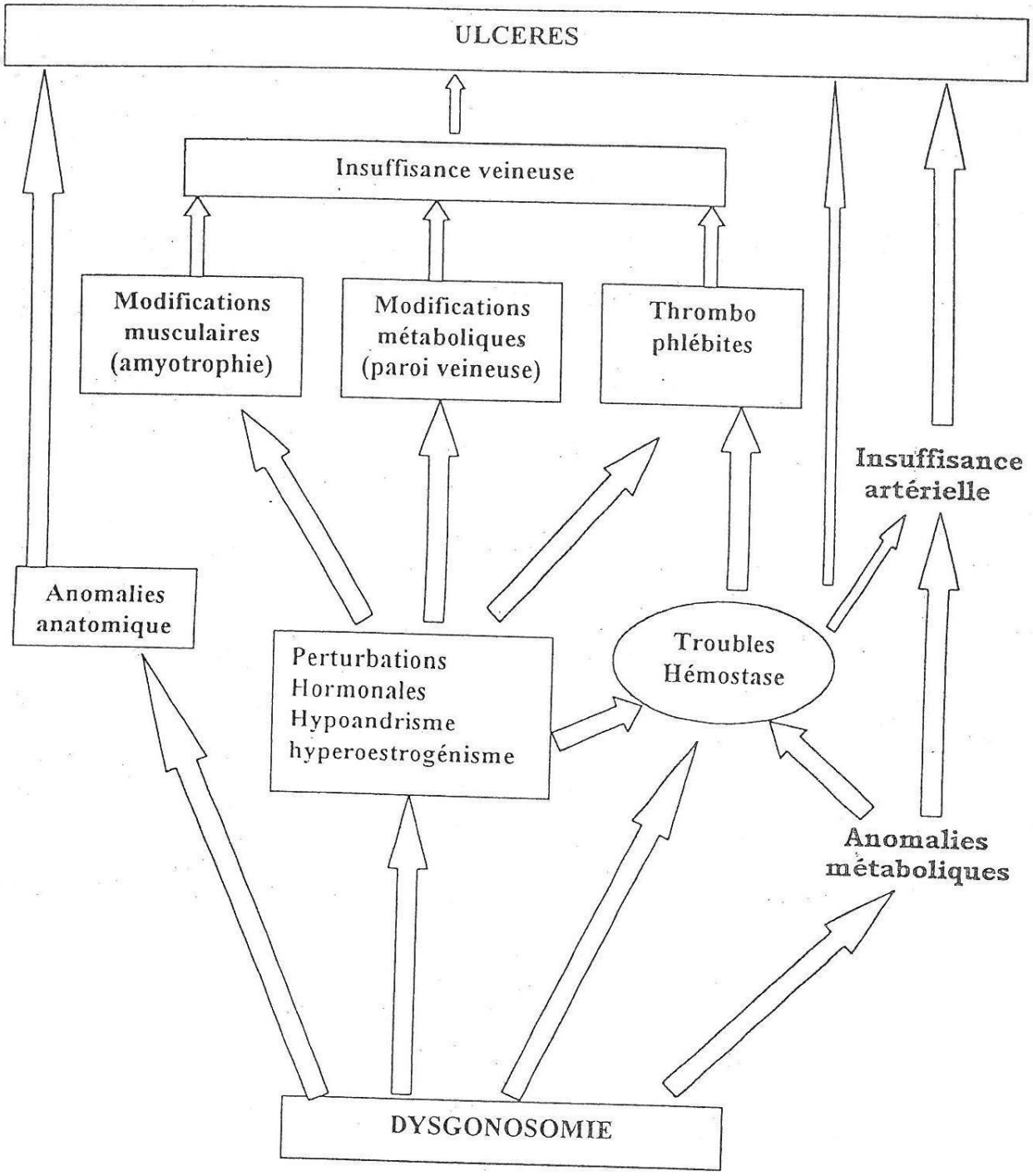


Schéma 2 : physiopathologie des ulcères de jambes au cours du syndrome de Klinefelter d'après Hesse. (5)

6- La Trisomie 21 et le syndrome de Klinefelter : (32)

- C'est la double aneuploïdie la plus fréquente. Il fut découverte pour la première fois en 1959 par Ford. et depuis, 30 cas ont été décrits jusqu'à présent dans la littérature. On a estimé la fréquence de l'association à une naissance sur 120 millions naissances. Elle est due à la fusion d'un gamète à 25 chromosomes avec un autre à 23 chromosomes ou à la fusion de deux gamètes à 24 chromosomes.
- Si la trisomie 21 est diagnostiquée dés la naissance en raison du morphotype caractéristique, le syndrome de Klinefelter n'est mis en évidence généralement qu'au grâce au caryotype.
- L'enfant porteur de l'association trisomie 21 et syndrome de Klinefelter est longiligne, de taille sensiblement normale avec un retard mental qui est important. La présence de ce retard mental est expliquée par la trisomie 21 alors que l'anomalie gonosomique XXY participe à son aggravation.
- On exige actuellement, une recherche du caryotype devant tout syndrome de Down pour dépister toute anomalie chromosomique associée en particulier le syndrome de Klinefelter.
- Il est à noter qu'on a recensé dans la littérature 9 cas d'association du syndrome de Klinefelter à la trisomie 18 et 3 cas d'association à la trisomie 13.

7- La Spondylarthrite ankylosante : (30)

- Elle s'associe exceptionnellement au syndrome de Klinefelter.
- Dans la littérature, on a rapporté trois cas de sujets Klinefelteriens présentant une spondylarthrite ankylosante. ça peut être une association

fortuite mais le rôle du chromosome X surnuméraire dans l'expression clinique et l'évolution de ce rhumatisme inflammatoire soulève beaucoup de doutes.

8- L'Ostéoporose : (13)

- Tous les hypogonadismes, dont le syndrome de Klinefelter, entrainent une ostéoporose se manifestant par des fractures vertébrales et/ou osseuses périphériques.
- L'Ostéoporose décrite au cours du syndrome de Klinefelter se traduit histologiquement par :
  - Une raréfaction de l'os spongieux.
  - Une profonde dépression ostéoblastique.
  - Une baisse de l'indice de l'épaisseur du tissu ostéoide.
  - Un ralentissement de la vitesse d'apposition.
- Une étude a été faite pour apprécier le niveau de l'ostéopénie trabéculaire rachidienne par méthode non invasive chez les sujets Klinefelteriens âgés de 20 ans et chez les témoins.
- La densité osseuse lombaire (DOL) appréciée par tomodensitométrie en mono-énergie, l'âge, l'indice de masse corporelle (BMI) ainsi que les taux plasmatiques hormonaux des sujets Klinefelteriens et des sujets témoins sains appariés sont regroupés dans le tableau suivant :

	Sujets Klinefelteriens	Témoins	P
Age (ans)	19± 2,2	20,1±17	Non significatif
BMI (kg/m²)	20,89±3,35	23,13±3,88	Non significatif
DOL (g/cm3 k2HPO4)	177±26	204±26	< 0,02
Testostérone (N=3-10mg/l)	5,3±1,9	8,3±2,5	< 0,02
Œstradiol (N=15-16mg/l)	23±9	33,7±11	Non significatif
FSH (N=1.5-7UI/l)	38±2,2	3,7±2,6	< 0,001
LH (N=1.8-5UI/l)	29±10	4,4±2,3	< 0,001
Prolactine (N=1.5-7.5UI/l)	20±8	13,2±1	Non significatif

- On constate que par rapport aux sujets témoins, les sujets Klinefelteriens présentent une densité osseuse lombaire plus faible, une testostéronémie plus basse et une augmentation du taux des gonadotrophines plasmatiques.
- Donc il y a une ostéopénie corrélée à la testostéronémie.
- Cette ostéopénie concerne en fait 25% des sujets Klinefelteriens et correspond à :
  - Une dépression ostéoblastique.
  - Une baisse du volume ostéoide.
  - Un ralentissement de la vitesse de calcification.
- Il y a donc une perte osseuse précoce chez les sujets Klinefelteriens liée directement au déficit androgénique. D'où l'intérêt de l'hormonothérapie substitutive précoce afin de préserver le capital osseux.

9- Maladies de système et maladies auto-immunes : (4)

De nombreux auteurs ont rapporté l'association du syndrome de Klinefelter au lupus érythémateux aigu disséminé, à la sclérodermie, au

syndrome de Goujerot-Sjôgren et à la maladie de Basedow, ce qui paraît loin d'être une simple coïncidence.

10- Pathologie tumorale et hémopathies malignes : (1, 11,42)

- Beaucoup d'études s'accordent à montrer que les sujets Klinefelteriens présentent un risque très élevé pour développer des cancers et des hémopathies malignes.
- Ces cancers sont dominés par le cancer du sein qui représente la moitié des cas, le lymphome malin non hodgkinien, mais aussi les tumeurs du médiastin antérieur, les tumeurs testiculaires et les leucémies.

a- Le cancer du sein : (9)

- ❖ On a rapporté 27 cas d'association du cancer du sein au syndrome de Klinefelter dans la littérature.
- ❖ L'incidence du cancer du sein chez les sujets atteints par le syndrome de Klinefelter est de 116/100.000/an Contre 1,75/100.000/an pour la population masculine normale alors que l'incidence du cancer du sein chez la femme est de 172/100.000/an.
- ❖ Le risque de développer un cancer du sein pour les sujets Klinefelteriens est de 3% soit 50 fois plus important que dans la population masculine saine.
- ❖ L'âge moyen de la découverte du cancer du sein chez les sujets Klinefelteriens est 58 ans et la mortalité par ce cancer paraît plus élevée chez les sujets présentant des mosaïques à l'étude du caryotype.
- ❖ Il existe en fait une relation entre le cancer du sein et le syndrome de Klinefelter en rapport avec :

-Le désordre hormonal : un taux de FSH plasmatique élevé, des taux d'œstrogènes et d'androgènes sériques à la limite de la normale avec un rapport œstrogènes/ androgènes élevé.

-La gynécomastie : constitue un facteur de risque majeur prédisposant au cancer du sein, et est retrouvée dans 20 à 30% des hommes présentant ce cancer.

-L'existence d'un rapport direct entre le risque élevé de cancer du sein et les anomalies chromosomiques portées par le sujet Klinefelterien.

b- Les tumeurs du médiastin antérieur :

- L'association des tumeurs du médiastin antérieur au syndrome de Klinefelter est fréquente et a été rapportée par de nombreux auteurs. Elle est en rapport avec une migration ectopique des cellules embryonnaires au cours de l'embryogenèse.
- Un sujet Klinefelterien a 40 fois plus de chance de développer une tumeur médiastinale que la population générale. (41)
- Parmi les tumeurs médiastinales les plus fréquentes on a : les tératomes en particulier le tératocarcinome et le polyembryome, les tumeurs germinales, et les tumeurs mixtes. (44)
- Ainsi tout homme porteur d'un syndrome de Klinefelter doit bénéficier d'une radiographie thoracique avec surveillance au long cours, et une étude cytogénétique doit être faite chez tout jeune patient présentant une tumeur du médiastin antérieur. (1)

c- Les hémopathies malignes :

- Les sujets Klinefelteriens ont un risque élevé de développer une hémopathie maligne, ceci serait en rapport avec une altération de

l'immunité avec production d'auto-anticorps secondaires aux désordres hormonaux.

- ❖ Il s'agit surtout du lymphome malin non hodgkinien observé avec une grande fréquence chez les sujets présentant un caryotype 48, XXYY(42), ainsi que la leucémie lymphoïde aigue, et les leucémies myéloïdes aigue et chronique.

11- Autres associations :

Ces associations sont exceptionnelles, et on ne trouve qu'un ou deux cas rapportés dans la littérature, donc leur présence chez le sujet Klinefelterien peut être fortuite mais il parait utile de les citer.il s'agit de :

a- Incontinentia pigmenti :

Qui est un trait dominant lié au chromosome X, habituellement létal pour le sexe masculin. Et c'est l'existence d'un second chromosome X qui évite la mort fœtale. (21)

b- Un cas de Purpura thrombopénique idiopathique. (37)

c- Un cas d'hyperplasie nodulaire focale du foie. (38)

d- Un cas de décollement bilatéral de l'épithélium maculaire. (45)

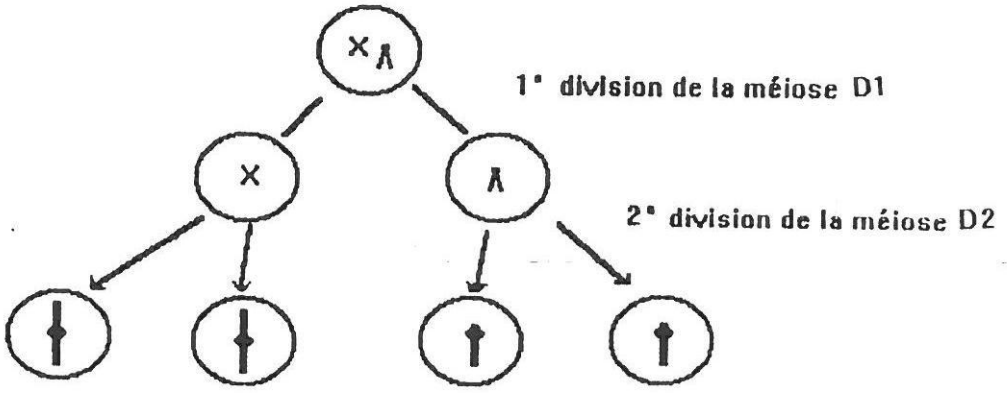
X- ETIOPATHOGENIE :

- La cytogénétique a permis une meilleure connaissance des bases de la pathogénie du syndrome de Klinefelter par la mise en évidence de la formule classique : 47, XXY.
- Le syndrome de Klinefelter résulte d'anomalies méiotiques au cours de la gamétogenèse, ou au cours des premières divisions du zygote. Il s'agit de la non-disjonction des chromosomes sexuels au cours de la première division méiotique qui représente la cause la plus fréquente, ou au cours de la deuxième division méiotique chez l'un ou l'autre des parents. Ainsi la fécondation d'un ovule XX par un spermatozoïde Y ou bien la fécondation d'un ovule X par un spermatozoïde XY aboutit à la constitution d'un zygote 47, XXY. (4)
- Plus rarement, ce caryotype est la conséquence d'une anomalie des mitoses au cours des premières divisions du zygote aboutissant à deux types de cellules filles XXY et Y, cette dernière n'étant pas viable. Le caractère plus ou moins tardif de la survenue de cette anomalie explique l'origine des mosaïques 46,XX/47,XXY puisque seule une partie de la population cellulaire est concernée par la polygonosomie.
- En théorie, la nature des anomalies à l'origine du syndrome de Klinefelter diffère selon qu'il s'agit d'une origine maternelle ou paternelle. Ainsi quand l'anomalie est d'origine maternelle, elle se produit au cours des première et deuxième divisions méiotiques ou au cours des premières divisions du zygote. Alors que quand l'origine est paternelle, qui peut constituer selon des études la moitié des cas, l'anomalie est une non-disjonction survenant au cours de la première division de la méiose (43).

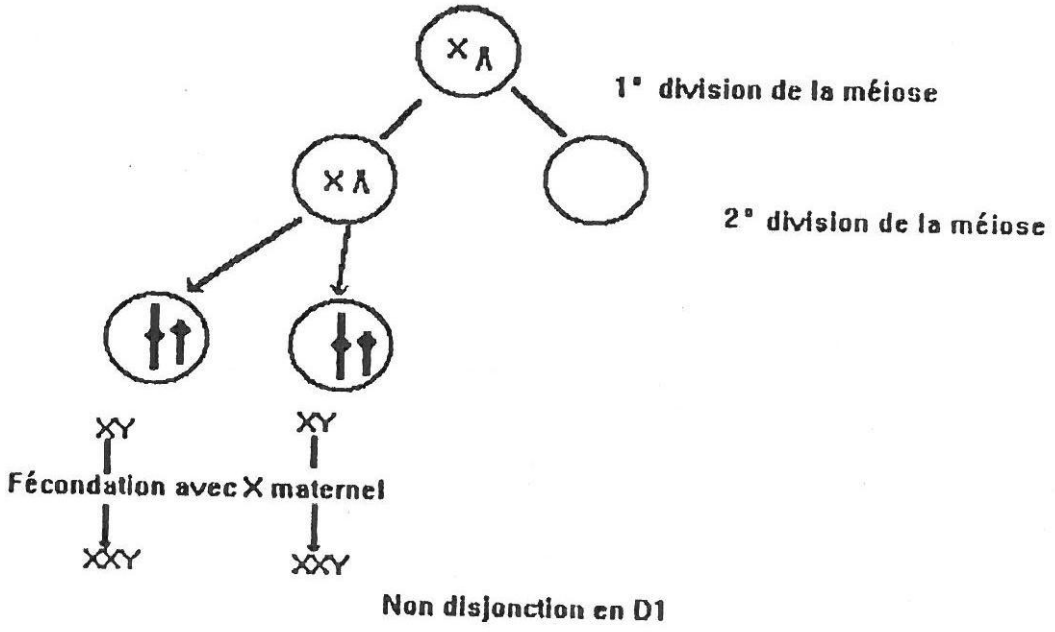
Cette origine paternelle du chromosome X surnuméraire s'associe souvent à un retard de la puberté. (48)

MECANISME CYTOGENETIQUE DU SYNDROME DE KLINEFELTER

SPERMATOGENESE

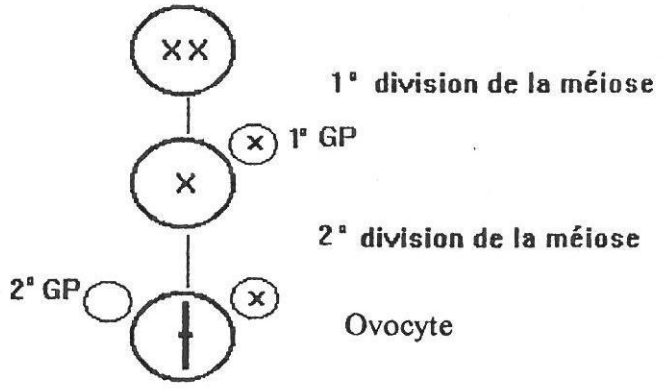


SPERMATOGENESE NORMALE

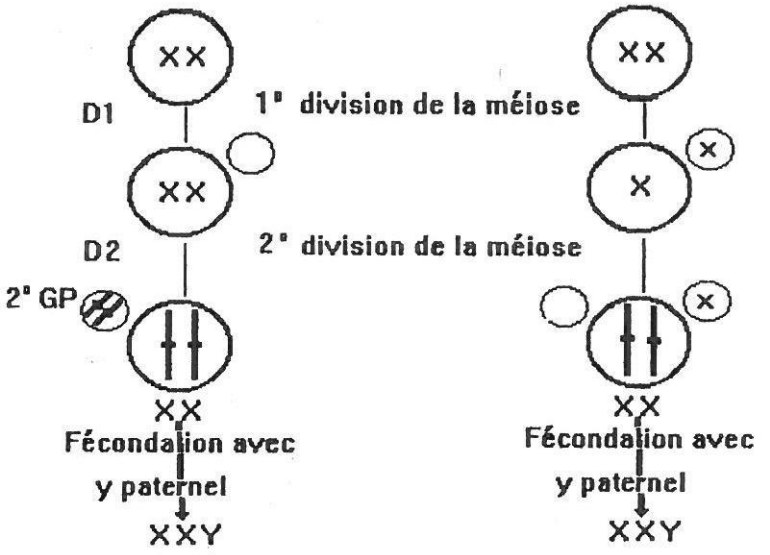


NB: seuls les chromosomes sexuels sont représentés

OVOGENESE



méiose normale



Non disjonction en D1 **Non disjonction en D2**

NB : 1° GP : 1° globule polaire
2° GP : 2° globule polaire

XI- LE TRAITEMENT :

- Le traitement substitutif par la testostérone reste la thérapie la plus largement utilisée chez les patients présentant un syndrome de Klinefelter pour prévenir les symptômes et les séquelles du déficit androgénique. (47)
- Les techniques d'assistance à la reproduction ont réalisé un grand succès ces dernières années et restent actuellement une méthode très recommandée pour les sujets Klinefelteriens. (9)
- Un soutien psycho-social du sujet Klinefelterien s'avère nécessaire en raison de leur personnalité fragile et afin de leur assurer une meilleure insertion socio-professionnelle. (40)

A- Le traitement substitutif par la testostérone :

Doit être instauré le plus précocement possible, en général entre 11 et 13 ans dés que le taux des gonadotrophines commence à s'élever, à des doses prudentes et progressivement croissantes pour ne pas précipiter la maturation osseuse et menacer le pronostic statural définitif. Cette posologie doit maintenir le taux de la testostérone dans la limite haute de la normale pour l'âge concerné.

1- Les moyens thérapeutiques :

Sont nombreux et administrés par différentes voies : orale, cutanée, perlinguale, mais c'est surtout la voie intramusculaire qui est la plus utilisée en raison de sa prise simple en général une injection mensuelle, ce qui permet une bonne observance du traitement.

a-La voie Intramusculaire :

Nom commercial et laboratoire	Composition	présentation	Mode d'emploi
Androtardyl* (Schering)	Enanthate de testostérone	Ampoule de 1 ml à :50,100,250mg.	1 IM/mois
Duratestone* (Organon)	Propionate de testostérone	Ampoule de 1ml à 30mg.	1 IM/mois
	Phénylpropionate de testostérone	Ampoule de 1ml à 60mg.	
	Isocaproate de testostérone	Ampoule de 1ml à 60mg.	
	Décanoate de testostérone	Ampoule de 1ml à 100mg.	
Lontanyl* (Roussel)	Hexahydrobenzyl carbonate de testostérone	Ampoule de 2ml à 250mg.	1 IM/mois
Stérandyl* (Roussel)	Propionate de testostérone	Ampoule de 1ml à 50mg.	1IM×1à2/mois
Stérandyl retard* (Roussel)	Hexahydrobenzoate de testostérone + transhexahydrotéréphtalate	Ampoule de 2ml à 250mg.	1 IM/mois
Testostérone retard* (Théramex)	Cyclo-hexan-propionate de testostérone	Ampoule de 1ml à 100mg et 200mg.	1 IM toutes les 3 à 5 semaines
Testostérone* (Théramex)	Heptylate de testostérone	Ampoule de 1 ml à : 50,100,250mg.	1IM/3semaines

b- la voie orale :

fluoxymesterone : Halotestin* (Upjohn)

Sous forme de comprimés à 2 et 5 mg.

c- la voie percutanée :

Déhydro- testostérone : Andractim* (Besins-iscovesco)

Sous forme de gel : 5g par graduation.

d- la voie perlinguale :

Méthyl-testostérone : Glossostérandyl* (Roussel)

Sous forme de glossettes à 25 mg tous les jours.

2- Conduite du traitement :

a- Chez l'adolescent :

- ❖ La posologie est de :
  - 50 à 100 mg d'ester de testostérone par voie intramusculaire tous les mois.
  - ou 40 à 80 mg/jour d'un décanoate de testostérone peros.
- ❖ Après un an de traitement, les doses peuvent être augmentées pour atteindre celles de l'adulte en 3 ans, cela sous surveillance régulière de l'âge osseux qui ne doit pas dépasser l'âge chronologique.

b- Chez l'adulte :

- ❖ La posologie est de :
  - 250 mg d'ester de testostérone par voie intramusculaire tous les 3 à 4 semaines.
  - Ou 120 à 160 mg d'un décanoate de testostérone par jour.
  - Ou 5 à 10g /jour de gel de déhydro-testostérone.
- ❖ Les doses optimales doivent être atteintes par paliers successifs afin d'éviter le déclenchement de troubles psychiques parfois graves : agressivité, passage à l'acte et pulsions sexuelles.

3- Durée du traitement :

Ce traitement doit être prolongé durant 3 à 4 décennies et tout sevrage thérapeutique doit être prudent car peut entraîner des troubles de la personnalité et l'extinction de la libido.

4- Les Effets bénéfiques du traitement :

a- Chez l'adolescent :

Le traitement régulier et précoce permet :

- ❖ Un bon développement des caractères sexuels secondaires.
- ❖ De prévenir la gynécomastie.
- ❖ D'améliorer la confiance en soi, les capacités de concentration et d'apprentissage, permet une meilleurs habileté sociale et assure une stabilité de l'humeur.
- ❖ De diminuer les troubles du comportement.

b- Chez l'adulte :

Le traitement permet de :

- ❖ Diminuer les troubles psychologiques.
- ❖ Prévenir l'ostéoporose.
- ❖ Améliorer les caractères sexuels secondaires, la libido, la trophicité musculaire, ainsi que les fonctions cognitives.

5- Les Précautions et les Risques :

- ❖ Ce traitement hormonal n'a aucun effet sur la gynécomastie une fois installée, ni sur l'atrophie testiculaire, ni sur la stérilité.
- ❖ Chez l'enfant, quand cette thérapeutique est prescrite à des doses importantes et sans contrôle de l'âge osseux, elle peut entraîner une accélération de la maturation osseuse et une soudure précoce des cartilages de conjugaison compromettant ainsi le pronostic statural.
- ❖ Chez l'adulte, un examen clinique et échographique de la prostate s'impose avant tout traitement hormonal car toute tumeur de la

prostate constitue une contre-indication formelle à cette thérapeutique.

B- Les Techniques d'assistance à la reproduction :

- Il s'agit surtout de l'extraction du sperme testiculaire et de l'injection intra-cytoplasmique du sperme.
- De nombreuses études ont montré leur grand succès dans le traitement de l'azoospermie et de la stérilité chez les sujets présentant un syndrome de Klinefelter. (39)
- Restent actuellement un traitement très prometteur et largement recommandé.

C- Le Soutien psycho-social :

- Les sujets Klinefelteriens sont des sujets psychiquement fragiles qui doivent bénéficier d'un soutien adapté, structuré et personnalisé. en fait, leur prise en charge doit être multidisciplinaire incluant : endocrinologue, pédiatre, généticien, psychiatre et surtout un réseau social bien informé.
- Les parents et les familles des sujets Klinefelteriens doivent être informés de cette anomalie chromosomique le plus tôt possible pour qu'ils soient mieux préparés pour bien élever leurs enfants en leur créant des conditions favorables et stimulantes qui leur permettront de surmonter les retards de développement et du langage, et tous les problèmes scolaires qui peuvent surgir. Ils peuvent aussi être conseillés de fonder des associations pour établir des contacts et partager leurs expériences.
- Tout soutien psycho-social a pour finalité de permettre à tout sujet présentant un syndrome de Klinefelter de se développer

harmonieusement et de façon adaptée, avec une bonne qualité de vie et une excellente insertion socio-professionnelle.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE

I-INTRODUCTION :

Dans cette partie, nous avons rapporté 15 cas de syndrome de Klinefelter colligés au laboratoire de cytogénétique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

Ces 15 cas représentent des cas confirmés adressés au laboratoire des différentes régions du Maroc.

Cette partie comprendra une étude des dossiers des malades, une exposition et une analyse des résultats et leur comparaison aux données de la littérature.

II- Matériel et Méthodes :

1- LES MALADES :

Il s'agit de 15 patients adressés au laboratoire de cytogénétique de la Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat par des médecins exerçant au secteur public mais aussi au secteur privé , dans les différentes régions du Royaume , pour suspicion de syndrome de Klinefelter et en vue de confirmation du diagnostic par la réalisation d'un caryotype.

Ces malades sont accueillis au laboratoire et subissent un interrogatoire et un examen clinique rapides, avant la réalisation du caryotype.

Chez ces 15 patients, le caryotype a posé le diagnostic de syndrome de Klinefelter.

2- LES METHODES :

La technique utilisée au laboratoire pour réaliser ces caryotypes est la suivante :

- ❖ Prélèvement du sang veineux.
- ❖ Culture du sang en présence d'un milieu de culture (RPMI) pendant 72 heures à 37°C.
- ❖ Stimulation des mitoses à la Phytohémaglutinine.
- ❖ Blocage des mitoses à la Colchicine.
- ❖ Recueil des mitoses.
- ❖ Coloration au Giemsa après action de la Trypsine pour l'obtention des bandes G.
- ❖ Observation au Photo-microscope.

Pour chaque malade, une centaine de mitoses ont été examinées et une vingtaine photographiées et découpées.

Les chromosomes ont été classés selon la Classification Internationale de Denver.

Ces caryotypes ont été revus et réexaminés.

III- LES DOSSIERS :

Le tableau suivant expose les données relatives aux 15 cas de syndrome de Klinefelter.

ADR : Absence de renseignements.

Nombre des cas	N° du Dossier	Age	Renseignements Cliniques	Service d'origine	Caryotype

1	BY/95	19ans	-Gynécomastie bilatérale. -Atrophie Testiculaire. -Azoospermie.	ADR	47, XXY
2	AD /90	20ans	Hypogonadisme	Endocrino	47, XXY
3	ZF/94	23ans	Morphotype Klinefelterien	Endocrino	47, XXY
4	AA/95	24ans	-Stérilité du couple. -Hypogonadisme Hypergonadotrophique. -Azoospermie	Gynécologie	47, XXY
5	MD/85	24ans	-Hypogonadisme. -Grande Taille.	Endocrino	47, XXY
6	OM/90	26ans	-Hypogonadisme. -Micro-orchidie.	Endocrino	47, XXY
7	GN/91	28ans	-Hypogonadisme. -Micro-orchidie.	Endocrino	47, XXY

Nombre des cas	N° du Dossier	Age	Renseignements Cliniques	Service d'origine	Caryotype
8	ETD/92	29ans	Hypogonadisme	Endocrino	47, XXY
9	ZM/92	32ans	-Stérilité. -Gynécomastie.	ADR	47, XXY
10	GJ/92	32ans	Azoospermie.	ADR	47, XXY
11	MN/91	12ans	Hypogonadisme	Endocrino	46,XY/47,XXY
12	BM/85	30ans	Hypogonadisme	Endocrino	46,XY/47,XXY
13	EH/85	40ans	Atrophie Testiculaire	ADR	46,XY/47,XXY
14	LA/85	30ans	Hypogonadisme	Endocrino	46, XX
15	DM/95	48ans	-Hypoplasie Testiculaire -Azoospermie Totale	Urologie	46, XX

IV- RESULTATS ET DISCUSSION :

1-Répartition des malades selon l'âge :

Age (années)	Nombre de cas	Pourcentage
0-12	1	7%
13-20	2	13%
21-30	8	53 %
31-40	3	20%
>40	1	7%

Tableau N°1 : Répartition des malades selon l'âge

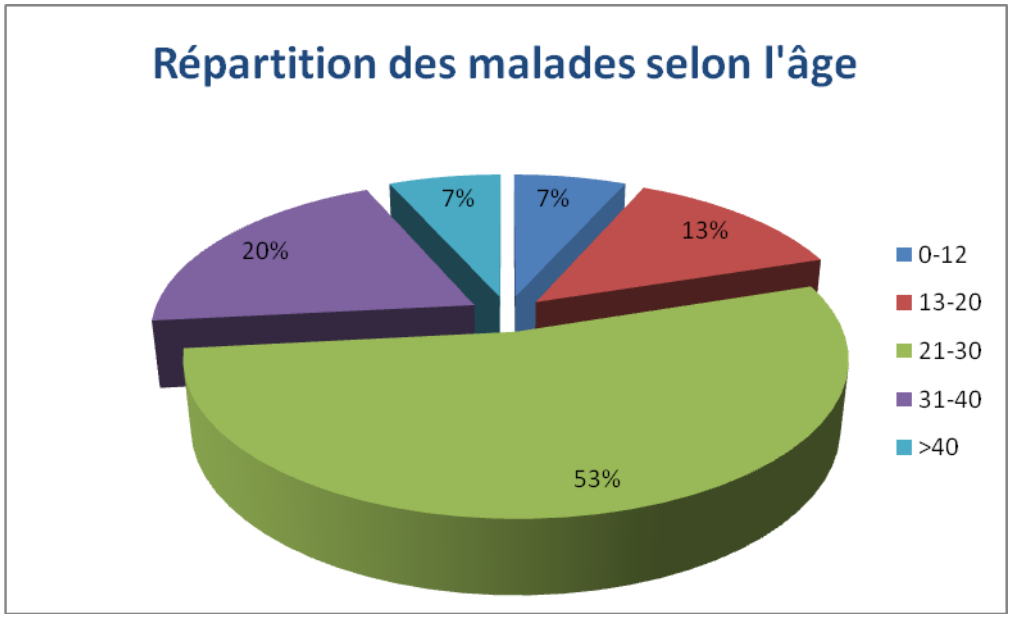


Diagramme N°1 : Répartition des malades selon l'âge.

Dans notre série , on constate que la moitié des sujets Klinefltériens ont un âge compris entre 20 et 30 ans.

Trois sujets Klinefeltériens , soit 20% de l'ensemble de nos patients ont un âge compris entre 30 et 40 ans.

Deux malades seulement ont un âge compris entre 13 et 20 ans soit 13% des cas.

On constate que le diagnostic du syndrome de Klinefelter est posé au Maroc dans une grande proportion à un âge adulte où le tableau clinique devient hautement évocateur et ne peut échapper à l'attention de tout clinicien.

Ces chiffres doivent pousser à penser au diagnostic de syndrome de Klinefelter devant tout signe clinique évocateur et à demander à un âge le plus précoce possible un caryotype pour confirmer le diagnostic et

assurer ainsi une bonne prise en charge thérapeutique et une meilleure insertion sociale.

2- Répartition selon le service d'origine :

Service d'origine	Nombre de cas
Endocrinologie	9
Gynécologie	1
Urologie	1

Tableau N°3 :Répartition selon le service d'origine.

On remarque que la majorité des cas ont été adréssés par des services d'Endocrinologie , deux cas seulement ont été adréssés l'un par un service d'Urologie et l'autre par un service de Gynécologie.

3- Répartition selon le motif de consultation :

	Nombre de cas	Pourcentage
Hypogonadisme Hypergonadotrophique	9	43%
Stérilité – Azoospermie	5	24%
Atrophie Testiculaire	5	24%
Gynécomastie	2	9%

Tableau N°4 : Répartition des malades selon le motif de consultation.

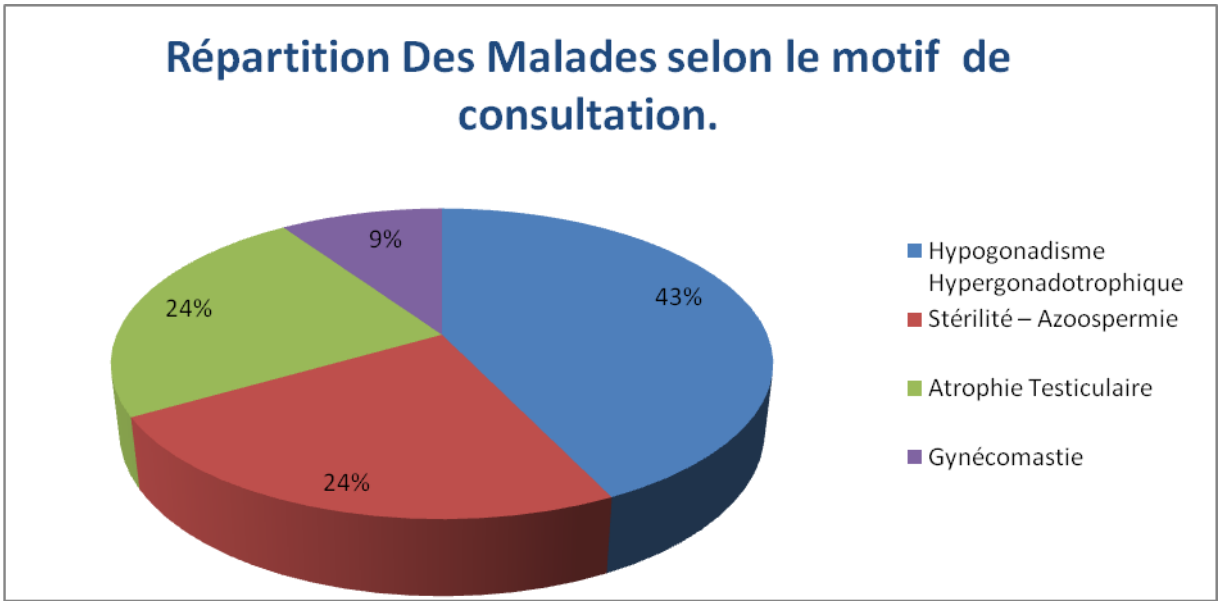


Diagramme N°2 : Répartition des malades selon le motif de consultation.

Dans notre série, le signe d'appel le plus fréquemment retrouvé est l'hypogonadisme hypergonadotrophique rencontré chez 9 cas soit 43% de l'ensemble des patients.

Les problèmes de fertilité sont également un motif de consultation fréquent et amènent souvent le malade à consulter.

La gynécomastie représente un signe d'inquiétude pour le malade et sa famille, mais constitue dans notre série un signe d'appel moins fréquent et n'est retrouvé que chez 2 patients soit 9% de l'ensemble des 15cas.

4- Répartition des malades selon les résultats du caryotype :

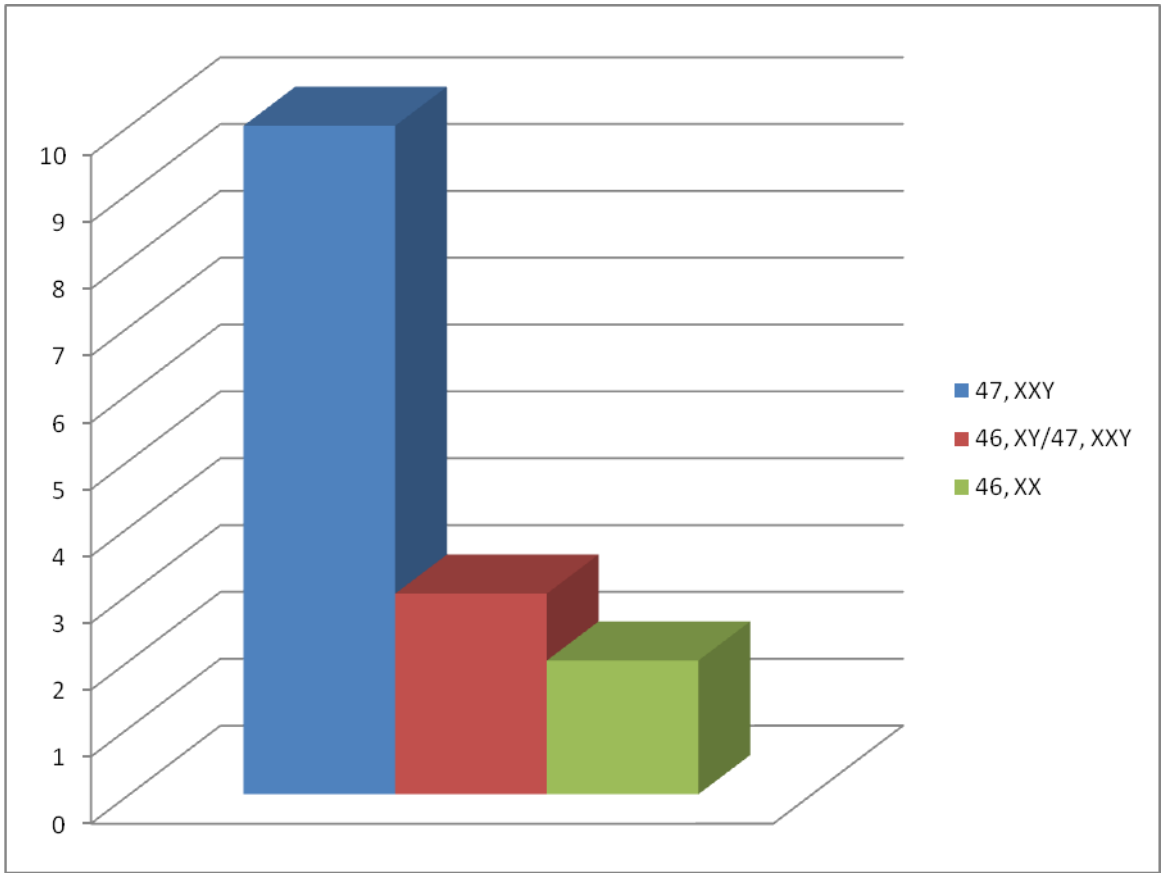
Formule Chromosomique	Nombre de cas	Pourcentage
47, XXY	10	66%
46, XY/47, XXY	3	20%
46, XX	2	14%

Tableau N°5 : Répartition des malades selon la formule chromosomique.

Sur les 15 patients de notre étude, 10 ont un caryotype avec une formule chromosomique 47, XXY qui est la formule classique et typique du syndrome de Klinefelter correspondant à un pourcentage de 66% et représentant ainsi les deux tiers des cas, alors que dans la littérature la formule chromosomique classique représente 80% des cas, ce qui est peut être due à la performance des techniques actuellement utilisées, qui permettent de détecter les formes mosaïques qui autrefois passaient inaperçues (29).

Trois patients présentent une formule mosaïque 46, XY/47, XXY soit 20% de l'ensemble des cas.

Par ailleurs ; deux patients ont une formule chromosomique 46, XX correspondant à un pourcentage de 14%.



Histogramme N°1 : Résultats du caryotype.

CONCLUSION

Le syndrome de Klinefelter est une aberration chromosomique caractérisée par la présence d'un chromosome X surnuméraire donnant au caryotype une formule chromosomique classique : 47, XXY.

Le diagnostic se fait le plus souvent à la puberté devant des signes cliniques évocateurs tels que : le retard pubertaire, l'atrophie testiculaire, ou la gynécomastie. Parfois, il n'est posé qu'à l'âge adulte ou le tableau clinique devient évident, ou à l'occasion d'un bilan de stérilité.

Le caryotype constitue l'examen complémentaire le plus important et le plus performant pour confirmer le diagnostic en mettant en évidence la formule classique 47, XXY présente dans 80% des cas. Parfois et dans 20% des cas, il montre une formule chromosomique complexe faite essentiellement de mosaïques.

En fait, le diagnostic du syndrome de Klinefelter doit se faire à un âge précoce et confirmé par la réalisation d'un caryotype, afin d'instaurer le plus précocement possible le traitement substitutif par la testostérone qui est d'autant plus bénéfique que le patient est plus jeune.

Actuellement, les techniques d'assistance à la reproduction ont réalisé un grand succès dans le traitement de l'azoospermie et de la stérilité et restent très prometteurs.

Les patients Klinefeltériens sont psychiquement fragiles et donc ont besoin d'un soutien psycho-social adapté et d'une prise en charge multidisciplinaire pour leur assurer une bonne qualité de vie et une meilleure insertion socioprofessionnelle.

Dans notre travail, nous avons étudié une série de 15 cas de syndrome de Klinefelter confirmés par le caryotype. C'est une série réduite certes, avec un faible effectif et qui ne permet pas de donner une image précise des patients Klinefeltériens au Maroc, néanmoins, elle nous a permis de soulever quelques constatations importantes :

- Le diagnostic du syndrome de Klinefelter au Maroc est posé tardivement ce qui retentit négativement sur la prise en charge thérapeutique qui est tardive avec comme conséquence des troubles psychiques et du comportement, la survenue de complications en particulier l'ostéoporose avec une mauvaise insertion sociale.

- L’hypogonadisme reste le motif de consultation le plus fréquemment retrouvé, suivi des problèmes de la fertilité et de la gynécomastie ce qui explique le fait que la majorité des patients ont été adressés par les services d’endocrinologie.
- La formule chromosomique classique : 47, XXY est retrouvée chez 66% des cas étudiés soit les deux tiers des patients ce qui représente un pourcentage inférieur à celui décrit dans la littérature qui est de 80%.

Il faut insister enfin sur la grande importance du diagnostic précoce, car un diagnostic porté précocement signifie une prise en charge à temps synonyme de résultats meilleurs et d’une excellente insertion socio-professionnelle.

RESUME

Le syndrome de Klinefelter représente l'anomalie chromosomique masculine la plus fréquente, mais n'a suscité que peu d'intérêt dans la littérature en comparaison avec les autres syndromes génétiques.

Notre travail s'intéresse à ce syndrome, et se divise en deux parties :

- Une première partie bibliographique qui donne une revue de la littérature des différents aspects cliniques, biologiques en particulier cytogénétiques et thérapeutiques actuels de ce syndrome.
- Une deuxième partie pratique dans laquelle nous avons étudié une série de 15 cas adressés au département de cytogénétique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat pour suspicion clinique et /ou biologique du syndrome de Klinefelter et qui ont été confirmés par la réalisation du caryotype. Malgré le faible nombre de cas étudiés, on constate que le syndrome de Klinefelter est actuellement sous diagnostiqué dans notre pays, avec comme conséquence un traitement tardif et des résultats insatisfaisants, d'où l'importance de la sensibilisation du corps médical et la nécessité d'une approche multidisciplinaire de ce syndrome.

الخلاصـــــة

تمثل متلازمة كلينفلتر المرض الصبغي الأكثر شيوعا بين الذكور إلا أنها لم تستأثر إلا بالقليل من الاهتمام في الدراسات البيبليوغرافية مقارنة بالمتلازمات الوراثية الأخرى.

وعملنا هذا يصب إهتمامه حول هذه المتلازمة وينقسم إلى جزئين:

- قسم أول وهو دراسة بيبليوغرافية حاولنا من خلالها استعراض مختلف المظاهر السريرية و البيولوجية -- خصوصا منها الوراثيات الخلوية والعلاجية الحالية لهذه المتلازمة.
- وقسم ثاني يشكل دراسة تطبيقية لخمسة عشرة ملفا أحيلت على مصلحة الوراثيات الخلوية بكلية الطب و الصيدلة بالرباط بسبب شكوك ذات طبيعة قد تكون سريرية و بيولوجية أو إحداهما لمتلازمة كلينفلتر التي تم التحقق منها بواسطة النمط النووي. وبالرغم من العدد المحدود للحالات التي تمت دراستها فإننا نلاحظ أن متلازمة كلينفلتر تبقى حاليا أقل تشخيصا في بلدنا مما ينتج عنه متابعة متأخرة للحالات ونتائج غير مرضية مما يبين أهمية تحسيس الأطباء وضرورة اهتمام متعدد الإختصاصات بهذه المتلازمة.

SUMMARY

Klinefelter's syndrom represents the most frequent chromosomal abnormality in the male, but was often overlooked in the literature in comparison with other genetic syndroms.

Our work treats this syndrome and is divided in two parts:

- The first bibliographical part show the currently different clinical, biological in particular cytogenetic and therapeutic aspects of this syndrom.
- In the second practical part, we study fifteen cases submitted to the Department of cytogenetic of the Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat for clinical and /or biological suspicion of Klinefelter's syndrom and who had been confirmed by the karyotype. Despite the low number of our cases, we remark that Klinefelter's syndrom is under-diagnosed in our country with as consequences a late treatment and unfulfilled results, which note the importance of the awareness of all the physicians and the necessity for a multidisciplinary approach of this syndrom.